

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Washington D.C. 20231
United States of America

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 17 January 1996 (17.01.96)	
International application No. PCT/EP95/01428	Applicant's or agent's file reference LTS 8/94 PCT
International filing date (day/month/year) 15 April 1995 (15.04.95)	Priority date (day/month/year) 27 April 1994 (27.04.94)
Applicant ROREGER, Michael	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 November 1995 (21.11.95)

☐

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was☐

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule.32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ingrid Hours
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 730.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FLACCUS, Rolf-Dieter
Sperlingsweg 32
D-50389 Wesseling
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 August 1996 (27.08.96)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference LTS 8/94 PCT	
International application No. PCT/EP95/01428	International filing date (day/month/year) 15 April 1995 (15.04.95)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG Irlicher Strasse 55 D-56567 Neuwied Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Mirjam Van Straten Telephone No.: (41-22) 730.91.11
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

20 November 1996 (20.11.96)

International application No.

PCT/EP95/01428

International filing date (day/month/year)

15 April 1995 (15.04.95)

Applicant

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

_____ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

I. Britel

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

08/73711/

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 8/94 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/01428	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15 April 1995	PCT/ISA/220 Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27 April 1994
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☒ ~~Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen~~ (siehe Feld I). siehe Anmerkung!
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,

☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,

☐ dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.

☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 Abb. Nr. _____ ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 13-15
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 13-15 ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers betreffen bzw. umfassen, wurde die Recherche auf Basis der dargelegten Effekte der Zubereitung durchgeführt.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/01428

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A 61 K 47/42, A 61 K 9/00, A 61 K 9/22, A 61 K 9/26,
A 61 K 9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK 6

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A 61 K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE, A, 2 719 770 (NIPPI, INC.) 08 Dezember 1977, (08.12.77), Ansprüche 1,2,5,8,12; Seite 8, letzter Absatz - Seite 10, Absatz 1; Seite 12, Absatz 2; Beispiele 2-5.	1, 4-6, 9-11, 14,15
Y	Ansprüche 1,5,8,12.	2,3,7, 8,12, 13,15
Y	US, A, 5 024 841 (CHU G.H. et al.) 18 Juni 1991 (18.06.91), Zusammenfassung; Ansprüche 1-5; Spalte 4, Zeilen 38-59; Spalte 5, Zeilen 13-55 (in der Beschreibung	2,3,7, 8,12, 13,15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16 Juni 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.07.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

MAZZUCCO e.h.

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	genannt). --	
X	DE, A, 3 429 038 (MERCK PATENT GMBH) 20 Februar 1986 (20.02.86), Zusammenfassung; Beispiele 1-3; Ansprüche 1, 2, 10, 20; Seite 8. --	1, 3, 4, 6, 9-13
X	US, A, 4 619 913 (LUCK E.E. et al.) 28 Oktober 1986 (28.10.86), Ansprüche 1, 5; Spalte 3, Zeilen 19-39. --	1, 15
X	EP, A, 0 518 697 (AMGEN INC.) 16 Dezember 1992 (16.12.92), Ansprüche 1, 2, 4, 14, 19, 22, 23, 42, 45; Beispiel 1; Fig. 2, 3; Seite 5, Zeilen 14-17; Zusammenfassung (in der Beschreibung genannt). --	1-3, 6, 7, 9-14
X	DE, A, 2 843 963 (MERCK PATENT GMBH) 24 April 1980 (24.04.80), Ansprüche 1, 2, 4, 9; Seite 8, Zeilen 5-33; Seite 11, Zeile 6 - Seite 12, Zeile 26; Seite 16, Zeilen 4-30; Beispiele 1-4, 7 (in der Beschreibung genannt). --	1-3, 6, 9, 13, 15
X	EP, A, 0 224 453 (MORGANTI P.) 03 Juni 1987, (03.06.87), Ansprüche 1, 2, 3, 5; Spalte 4, Zeilen 40-62; Spalte 1, Zeilen 19-51; Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 7. (in der Beschreibung genannt). --	1-3, 6, 9, 11, 13, 14
X	EP, A, 0 567 234 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 27 Oktober 1993 (27.10.93), Zusammenfassung; Ansprüche 1-11; Seite 5, Zeilen 5-53. --	1-3, 6, 9, 11-14

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US, A, 5 206 028 (LI S.-T.) 27 April 1993 (27.04.93), Zusammenfassung; Ansprüche 1-4,25; Beispiele I-II; Spalte 5, Zeile 59 - Spalte 7, Zeile 26; Spalte 8, Zeilen 41-44.	1,2, 4,6,8, 9,12, 13,15
X	AT, B, E 71 305 (SEPTODONT) 12 Oktober 1992, (12.10.92), Ansprüche 1,2,6; Beispiel 1; Seite 13, Zeilen 4-18.	1,6,9, 12,13
A	US, A, 4 774 091 (YAMAHIRA Y. et al.) 27 September 1988 (27.09.88), Zusammenfassung; Ansprüche 1-5; Spalte 2, Zeilen 29-47; Spalte 3, Zeile 18 - Spalte 4, Zeile 20 (in der Beschreibung genannt).	1-4, 6,7,9, 12-15

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents de brevets cités dans le rapport de recherche international visée ci-dessus. Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office.

[illegible]

EP	Ref	Date	Code	Value	Unit	Value	Unit
EP A2	224453		IT A0	8548835		26-11-85	
EP A1	567234	27-10-93	IT A	1181737		30-09-87	
US A	5206028	27-04-93	keine	- none -		rien	
US A	4774091	27-09-88	AU A1	5598378		16-10-86	
EP A1	304374	22-02-89	AT E	71305		15-01-93	

13

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 26 JUN 1996
WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 8/94 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/ 01428	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/1995	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/1994
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <div style="text-align: center;">A61K47/42</div>		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:
 - I ☒ Grundlage des Berichts
 - II ☐ Priorität
 - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/11/1995	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 24. Juni 1996
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde <div style="display: flex; align-items: center;"> <div> Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmt Fax: (+49-89) 2399-4465 </div> </div>	Bevollmächtigter Bediensteter <div style="display: flex; align-items: center;"> <div> G. Ludwig Tel. </div> </div>

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.)

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☒ der Beschreibung, Seite/n 1-24 _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☒ der Ansprüche, Nr. 1-5, 6 (teilweise), 13-15 _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.

Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Nr. 6 (teilweise) - 12 _____, eingereicht mit Schreiben vom 3.5.96 _____.

Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.

☐ Ansprüche: Nr. _____.

☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit	Ansprüche 1-15 _____	JA
	Ansprüche _____	NEIN
Erfinderische Tätigkeit	Ansprüche 1-15 _____	JA
	Ansprüche _____	NEIN
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ansprüche 1-15 - siehe Text _____	JA
	Ansprüche _____	NEIN

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

In diesem Bescheid sind folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt:

D1: DE-A-2 843 963

D2: EP-A-0 224 453

D3: EP-A-0 567 234

1. Anmeldungsgemäß werden Kollagenzubereitungen aus Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung beansprucht.

Säureunlösliches Kollagen ist nach der Beschreibung, wenn es in wässriger Dispersion vorliegt, auch durch konzentrierte Essigsäure nicht in Lösung zu bringen. Unter säurelöslichem Kollagen wird Kollagen verstanden, welches in verdünnten Säuren bei pH 2 klar gelöst ist (Seite 5, letzter Absatz - Seite 6, Absatz 1).

Aus Gewebe ist offenbar Kollagen mit verschiedenen Lö-

sungsmitteln extrahierbar. Wasser extrahiert nur wasserlösliches, Neutralsalzlösung wasserlösliches Kollagen und zusätzlich solches Kollagen, das durch Neutralsalz solubilisiert wird. Verdünnte Säuren extrahieren wasserlösliches, neutralsalzlösliches und ferner solches Kollagen, das bei niedrigem pH in Lösung geht.

Mithin ist wasserlösliches Kollagen in verdünnten Säuren löslich.

2. Die Dokumente D1-D3 offenbaren Mischungen von Kollagen unterschiedlichen Molekulargewichts, wobei wasser/säurelösliches mit wasserunlöslichem/faserförmigem Kollagen gemischt wird

(D1: Beispiele 5-6, Seite 6, letzter Absatz - wasserlösliches Kollagen mit einem Molekulargewicht von 2500-4000 zusammen mit (feingepulvertem) Kollagen;
D2: Ansprüche 1, 4-5, Spalte 4, Zeilen 40-43 - wasserlösliches mit wasserunlöslichem Kollagen;
D3: Seite 5, Zeilen 5-53, insbesondere Zeilen 20 und 42 - in 0.05 M Essigsäure lösliches Kollagen mit faserförmigem, unlöslichem Kollagenpuder).

Da, wie oben ausgeführt, wasserlösliches Kollagen in verdünnten Säuren löslich ist, handelt es sich beim wasserlöslichen Kollagen der Dokumente D1-D3 nicht um säureunlösliches Kollagen.

Hinsichtlich des wasserunlöslichen Kollagens der Dokumente D1-D3 kann in Bezug auf die Löslichkeit keine Aussage getroffen werden, da es sich dabei um neutralsalzlösliches, säure(un)lösliches oder um unlösliches Kollagen handeln kann.

3. Gestützt auf die obige Analyse erscheinen die anmel-

dungsgemäß beanspruchten Kollagenzubereitungen hinsichtlich des Standes der Technik wie im Recherchenbericht offenbart als neu und erfinderisch.

4. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß es in Bezug auf die industrielle Anwendbarkeit in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitliche Regelung gibt. Die Gewährbarkeit der Ansprüche kann dabei von ihrer Formulierung abhängen.

So wären Ansprüche 13-15 nach dem EPÜ nicht gewährbar, weil sie als auf eine Behandlungsmethode gerichtet aufgefaßt werden können (Art. 84, 52(4) & 52(1) EPÜ; EPA-Prüfungsrichtlinien C-IV, 4.2).

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

1. Es ist nicht klar, was im Anspruch 7 mit den "unterschiedlichen Ausführungsformen" (wovon ?) gemeint ist.
2. Anspruch 12 ist nicht klar, weil die Wirkstofffreisetzung wohl kaum durch biologischen Abbau der Kollagenzubereitung steuerbar ist. Gemeint ist wahrscheinlich: "... durch die biologische Abbaubarkeit der Kollagenzubereitung..".

Schwämme, Nadeln, Stäbchen, Tabletten, Gele, Cremes, einschichtige Filme oder Lamine sind.

Anspruch 6

7. Kollagenzubereitung nach ~~einem oder mehreren der vor-~~
~~genannten Ansprüche~~, dadurch gekennzeichnet, daß die
Kollagenzubereitung zur Erzielung einer gewünschten
Wirkstofffreisetzungskinetik Kombinationen unterschied-
licher Ausführungsformen umfaßt.
8. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der vor-
genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie
bioadhäsiv ist.
9. Verfahren zur Herstellung der Kollagenzubereitung nach
einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß sie durch Sprühtrocknung, Gefrier-
trocknung, Beschichten oder Gießen mit anschließender
Trocknung, Phasenseparations- und Koazervationsver-
fahren, Komprimierung oder Abfüllung in Behältnisse
hergestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß
die Wirkstoffabgabe durch das Mischungsverhältnis von
säureunlöslichen Kollagenen mit unterschiedlichen
Molekulargewichtsverteilungen beeinflußt und gesteuert
wird.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-
net, daß die Wirkstoffabgabe durch Auflösung oder
Quellung und Erosion der Kollagenzubereitung steuerbar
ist.
12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-
net, daß die Wirkstofffreisetzung durch biologischen
Abbau der Kollagenzubereitung steuerbar ist.

TRANSLATION PATENT COOPERATION TREATY

7

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LTS 8/94 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 95/01428	International filing date (day/month/year) 15/04/1995	Priority date (day/month/year) 27/04/1994
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/42		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG et al.		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.
	<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
	These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items:
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21/11/1995	Date of completion of this report 24.06.96
Name and mailing address of the IPEA/ EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP95/01428

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of */Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments./*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-24 . as originally filed.
 pages _____ . filed with the demand.
 pages _____ . filed with the letter of _____
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the claims. Nos. 1-5,6(in-part), 13-15 . as originally filed.
 Nos. _____ . as amended under Article 19.
 Nos. _____ . filed with the demand.
 Nos. 6(in part)-12 . filed with the letter of 03.05.96
 Nos. _____ . filed with the letter of _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____ . as originally filed.
 sheets/fig _____ . filed with the demand.
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 95/01428**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 15	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 15 - see text	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following search report citations are considered in this report:

D1: DE-A-2 843 963

D2: EP-A-0 224 453

D3: EP-A-0 567 234.

1. The application claims collagen preparations made from mixtures of acid-insoluble collagens having different molecular weight distributions.

The description indicates that when it is in an aqueous dispersion acid-insoluble collagen cannot be dissolved even by concentrated acetic acid. Acid-soluble collagen is understood to be collagen which is clearly dissolved in dilute acids at a pH of 2 (page 5, final paragraph to page 6, paragraph 1).

Collagen can obviously be extracted from tissue by using various solvents. Water extracts only water-soluble collagen and neutral salt solution extracts water-soluble collagen as well as collagen which is

solubilized by neutral salt. Dilute acids extract water-soluble collagen, neutral salt-soluble collagen and also collagen which dissolves at a low pH.

Therefore water-soluble collagen is soluble in dilute acids.

2. D1 to D3 disclose mixtures of collagens with different molecular weights, water/acid-soluble collagen being mixed with water-insoluble/fibrous collagen.

(D1: examples 5 and 6, page 6, final paragraph - water-soluble collagen with a molecular weight of between 2500 and 4000 together with (finely powdered) collagen; (D2: claims 1, 4 and 5, column 4, lines 40 to 43 - water-soluble collagen and water-insoluble collagen; (D3: page 5, lines 5 to 53, in particular lines 20 and 42 - collagen which is soluble in 0.05 M acetic acid with a fibrous, insoluble collagen powder).

Since, as stated above, water-soluble collagen is soluble in dilute acids, the water-soluble collagens in D1 to D3 are not collagens which are insoluble in acid.

No assertion can be made about solubility with respect to the water-insoluble collagen mentioned in D1 to D3, since this collagen may be neutral salt-soluble collagen, acid-(in)soluble collagen or insoluble collagen.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01428

3. On the basis of the above analysis, the claimed collagen preparations are novel and inventive over the prior art as disclosed in the search report.
4. The applicants should note that the PCT Contracting States do not have any uniform ruling concerning industrial applicability. The acceptability of the claims can therefore depend on their wording.

Therefore, according to the EPC, claims 13 to 15 would not be acceptable since they could be interpreted as being directed to a treatment method (EPC Articles 84, 52(4) & 52(1); EPO Examination Guidelines Chapter IV, 4.2).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01428

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. It is not clear what is meant by "different embodiments" (of what?) in claim 7.
2. Claim 12 is unclear since the release of a substance can hardly be controlled by biodegradation of the collagen preparation. What is probably meant is:
"... by the biodegradability of the collagen preparation."

sponges, needles, small rods, tablets, gels, creams, single-layer films, or laminates.

7. The collagen preparation according to claim 6 characterized in that the collagen preparation comprises combinations of different embodiments in order to obtain a desired kinetics of active substance release.
8. The collagen preparation according to one or several of the preceding claims characterized in that it is bioadhesive.
9. A process for the production of the collagen preparation according to one or several of the preceding claims, characterized in that it is manufactured by spray drying, freeze-drying, coating or casting with subsequent drying, phase separation and coacervation processes, compression, or filling into containers.
10. The process according to claim 9 characterized in that the active substance release is influenced and controlled by the mixing ratio of acid-insoluble collagens having different molecular weight distributions.
11. The process according to claim 9 or 10 characterized in that the active substance release can be controlled by dissolution or swelling and erosion of the collagen preparation.
12. The process according to claim 9 or 10 characterized in that the active substance release can be controlled by the biodegradation of the collagen preparation.

DR. ROLF-DIETER FLACCUS

PATENTANWALT
EUROPEAN PATENT ATTORNEY

Patentanwalt Dr. R.D. Flaccus 50389 Wesseling Sperlingsweg 32

Europäisches Patentamt
Erhardtstr. 27

80298 München

SPERLINGSWEG 32
D-50389 WESSELING
TELEFON: (0 22 36) 4 30 87
TELEFAX: (0 22 36) 8 31 51

Ihr Zeichen:

Ihre Nachricht:

Mein Zeichen:
FI/df

Datum:
03.05.96

Internationale Patentanmeldung PCT/EP95/01428
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH

Auf den Bescheid vom 24.01.96.

Aus einem Gewebe lassen sich mit unterschiedlichen Lösungsmitteln unterschiedliche Mengen von Kollagen wie folgt extrahieren:

Wasser: extrahiert nur wasserlösliches, weitgehend unvernetztes und junges Kollagen

Neutralsalzlösung: extrahiert wasserlösliches Kollagen und eine zusätzliche Menge, die durch Neutralsalzlösungen solubilisiert wird

verdünnte Säuren: extrahieren wasserlösliches Kollagen, neutralsalzlösliches Kollagen und eine zusätzliche Fraktion, die bei niedrigem pH in Lösung geht

Wasserlösliches Kollagen ist somit in verdünnten Säuren löslich.

Anmerkungen:

Das Löslichkeitsverhalten von Kollagen hängt vom Vernetzungsgrad der Kollagenmoleküle innerhalb eines Gewebeverbundes ab. Der Vernetzungsgrad steigt

mit zunehmendem Alter eines Gewebes, wodurch gleichzeitig die Löslichkeit des Kollagens abnimmt.

Der Anteil der löslichen Kollagene am Gesamtkollagen von beispielsweise Kalbshaut beträgt, je nach Alter der Haut, zwischen 1 und 10%. Der Rest ist unlösliches Kollagen.

Lit.: Kollagen - eine Einführung in Methoden, Ergebnisse und Probleme der Kollagenforschung von Dr. G. Reich
Verlag Theodor Steinkopf, Dresden (1966).

Da wasserlösliches Kollagen in verdünnten Säuren säurelöslich ist, handelt es sich bei dem wasserlöslichen Kollagen der Dokumente D1 bis D3 nicht um ein säureunlösliches Kollagen, sondern um ein säurelösliches, so daß die anmeldungsgemäße Lösung gegenüber der Lösung gemäß D1 bis D3 neu ist und nach diesseitiger Auffassung auch erfinderisch sein dürfte, da aus den Dokumenten D1 bis D3 kein Hinweis darauf ergeht, daß die Kollagenzubereitung Mischungen aus säureunlöslichen Kollagenen aufweisen kann. Dem Fachmann ist auch durch eine Zusammenschau dieser Dokumente die Anmeldungsgemäße Lösung nicht nahegelegt.

Zum wasserunlöslichen Kollagen der Lösung der Dokumente D1 bis D3 gemäß Punkt 4 kann bezüglich der Löslichkeit keine Aussage getroffen werden, denn bei diesen kann es sich um ein neutralsalzlösliches oder säurelösliches oder auch um ein unlösliches Kollagen handeln.

In Zusammenhang mit den vorstehend gemachten Ausführungen ergibt sich selbst für den Fall, daß es sich um ein unlösliches Kollagen handelt, auch kein neuheitsschädlicher Sachverhalt, da ja dann nur eine Komponente in der Mischung säureunlöslich wäre.

Der Anspruch 7 wird auf den Anspruch 6 rückbezogen.

Vertreter

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script that is difficult to decipher but appears to be a personal name.

Anlagen:

neue S. 26 mit einer handschriftlichen Änderung im Anspruch 7

Schwämme, Nadeln, Stäbchen, Tabletten, Gele, Cremes, einschichtige Filme oder Lamine sind.

Anspruch 6

7. Kollagenzubereitung nach ~~einem oder mehreren der vor-~~
~~genannten Ansprüche~~, dadurch gekennzeichnet, daß die
Kollagenzubereitung zur Erzielung einer gewünschten
Wirkstofffreisetzungskinetik Kombinationen unterschied-
licher Ausführungsformen umfaßt.
8. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der vor-
genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie
bioadhäsiv ist.
9. Verfahren zur Herstellung der Kollagenzubereitung nach
einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß sie durch Sprühtrocknung, Gefrier-
trocknung, Beschichten oder Gießen mit anschließender
Trocknung, Phasenseparations- und Koazervationsver-
fahren, Komprimierung oder Abfüllung in Behältnisse
hergestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß
die Wirkstoffabgabe durch das Mischungsverhältnis von
säureunlöslichen Kollagenen mit unterschiedlichen
Molekulargewichtsverteilungen beeinflußt und gesteuert
wird.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-
net, daß die Wirkstoffabgabe durch Auflösung oder
Quellung und Erosion der Kollagenzubereitung steuerbar
ist.
12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-
net, daß die Wirkstofffreisetzung durch biologischen
Abbau der Kollagenzubereitung steuerbar ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An FLACCUS, Rolf-Dieter Sperlingsweg 32 D-50389 WESSELING ALLEMAGNE		<div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> EINGEGANGEN 23. JAN. 1996 Erl.: 24.03.96 <i>H. C. S. 11</i> </div>	SCHRIFTLICHER BESCHIED (Regel 66 PCT)
Aktenzeichen des Anmelderd oder Anwalts LTS 8/94 PCT		Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 24. 01. 96	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/ 01428		ANTWORT FÄLLIG innerhalb von 2 Monaten/ Tagen ab obigem Absendedatum	
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/1995	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/1994		
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <div style="text-align: center;">A61K47/42</div>			
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG et al.			

1. Dieser Bescheid ist der erste (erste usw.) schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde.

2. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**.

- Wann?** Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).
- Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen siehe Regeln 66.8 und 66.9.
- Dazu:** Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheids erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der 27/08/1996.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde <div style="text-align: center;"> Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 </div>	Bevollmächtigter Bediensteter Prüfer G. Ludwig Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung) Tel. <i>H. Senkel</i>
---	---

I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht".)

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☐ der Beschreibung, Seite/n _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Ansprüche, Nr. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.

Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.

☐ Ansprüche: Nr. _____.

☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit

Ansprüche _____

Ansprüche _____

Erfinderische Tätigkeit

Ansprüche _____

Ansprüche _____

Gewerbliche Anwendbarkeit

Ansprüche _____

Ansprüche _____

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

In diesem Bescheid sind folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: DE-A-2 843 963

D2: EP-A-0 224 453

D3: EP-A-0 567 234

1. Anmeldungsgemäß werden Kollagenzubereitungen aus Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung beansprucht.

Säureunlösliches Kollagen ist nach der Beschreibung, wenn es in wässriger Dispersion vorliegt, auch durch konzentrierte Essigsäure nicht in Lösung zu bringen. Unter säurelöslichem Kollagen wird Kollagen verstanden, welches in verdünnten Säuren bei pH 2 klar gelöst ist (Seite 5, letzter Absatz - Seite 6, Absatz 1).

-
2. Die Dokumente D1-D3 offenbaren Mischungen von Kollagen unterschiedlichen Molekulargewichts, wobei wasser/säurelösliches mit wasser-unlöslichem/faserförmigem Kollagen gemischt wird
- (D1: Beispiele 5-6, Seite 6, letzter Absatz - wasserlösliches Kollagen mit einem Molekulargewicht von 2500-4000 zusammen mit (feingepulvertem) Kollagen;
D2: Ansprüche 1, 4-5, Spalte 4, Zeilen 40-43 - wasserlösliches mit wasserunlöslichem Kollagen;
D3: Seite 5, Zeilen 5-53, insbesondere Zeilen 20 und 42 - in 0.05 M Essigsäure lösliches Kollagen mit faserförmigem, unlöslichem Kollagenpulver).
3. Es stellt sich die Frage, ob die wasserlöslichen Kollagene dieser Dokumente auch noch bei einem Säuregrad von pH 2 löslich sind oder nicht, das heißt, ob das wasserlösliche Kollagen der oben genannten Dokumente säurelöslichem Kollagen entspricht oder säureunlöslichem.
4. In Bezug auf das wasserunlösliche Kollagen der obigen Dokumente ist nicht klar, ob es sich hier um säurelösliches oder säureunlösliches Kollagen handelt.
5. Der Anmelder wird gebeten, zu den obigen Punkten 3 und 4 Stellung zu nehmen, um eine weitere Prüfung zu ermöglichen.
6. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß es in Bezug auf die industrielle Anwendbarkeit in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitliche Regelung gibt. Die Gewährbarkeit der Ansprüche kann dabei von ihrer Formulierung abhängen.

So wären Ansprüche 13-15 nach dem EPÜ nicht gewährbar, weil sie als auf eine Behandlungsmethode gerichtet auf-

gefaßt werden können (Art. 84, 52(4) & 52(1) EPÜ;
EPA-Prüfungsrichtlinien C-IV, 4.2).

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

1. Es ist nicht klar, was im Anspruch 7 mit den "unterschiedlichen Ausführungsformen" (wovon ?) gemeint ist.

X

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

EINGEGANGEN
PCT 25. JUNI 1996

An

FLACCUS, Rolf-Dieter
Sperlingsweg 32
D-50389 WESSELING
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

24. Juni 1996

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

LTS 8/94 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/ 01428

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

15/04/1995

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

27/04/1994

Anmelder

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu dem maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Tel.

J. Lausenmeyer

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 8/94 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/ 01428	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/1995	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/04/1994
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K47/42		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


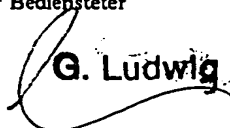
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geänderte wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/11/1995	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 24. Juni 1996
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  G. Ludwig Tel.

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.)

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☒ der Beschreibung, Seite/n 1-24 _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☒ der Ansprüche, Nr. 1-5, 6 (teilweise), 13-15 _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.

Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Nr. 6 (teilweise) - 12 _____, eingereicht mit Schreiben vom 3.5.96 _____.

Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.

☐ Ansprüche: Nr. _____.

☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit	Ansprüche 1-15_____	JA
	Ansprüche _____	NEIN
Erfinderische Tätigkeit	Ansprüche 1-15_____	JA
	Ansprüche _____	NEIN
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ansprüche 1-15 - siehe Text_____	JA
	Ansprüche _____	NEIN

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

In diesem Bescheid sind folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt:

D1: DE-A-2 843 963

D2: EP-A-0 224 453

D3: EP-A-0 567 234

1. Anmeldungsgemäß werden Kollagenzubereitungen aus Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung beansprucht.

Säureunlösliches Kollagen ist nach der Beschreibung, wenn es in wässriger Dispersion vorliegt, auch durch konzentrierte Essigsäure nicht in Lösung zu bringen. Unter säurelöslichem Kollagen wird Kollagen verstanden, welches in verdünnten Säuren bei pH 2 klar gelöst ist (Seite 5, letzter Absatz - Seite 6, Absatz 1).

Aus Gewebe ist offenbar Kollagen mit verschiedenen Lö-

sungsmitteln extrahierbar. Wasser extrahiert nur wasserlösliches, Neutralsalzlösung wasserlösliches Kollagen und zusätzlich solches Kollagen, das durch Neutralsalz solubilisiert wird. Verdünnte Säuren extrahieren wasserlösliches, neutralsalzlösliches und ferner solches Kollagen, das bei niedrigem pH in Lösung geht.

Mithin ist wasserlösliches Kollagen in verdünnten Säuren löslich.

2. Die Dokumente D1-D3 offenbaren Mischungen von Kollagen unterschiedlichen Molekulargewichts, wobei wasser/säurelösliches mit wasserunlöslichem/faserförmigem Kollagen gemischt wird

(D1: Beispiele 5-6, Seite 6, letzter Absatz - wasserlösliches Kollagen mit einem Molekulargewicht von 2500-4000 zusammen mit (feingepulvertem) Kollagen;
D2: Ansprüche 1, 4-5, Spalte 4, Zeilen 40-43 - wasserlösliches mit wasserunlöslichem Kollagen;
D3: Seite 5, Zeilen 5-53, insbesondere Zeilen 20 und 42 - in 0.05 M Essigsäure lösliches Kollagen mit faserförmigem, unlöslichem Kollagenpuder).

Da, wie oben ausgeführt, wasserlösliches Kollagen in verdünnten Säuren löslich ist, handelt es sich beim wasserlöslichen Kollagen der Dokumente D1-D3 nicht um säureunlösliches Kollagen.

Hinsichtlich des wasserunlöslichen Kollagens der Dokumente D1-D3 kann in Bezug auf die Löslichkeit keine Aussage getroffen werden, da es sich dabei um neutralsalzlösliches, säure(un)lösliches oder um unlösliches Kollagen handeln kann.

3. Gestützt auf die obige Analyse erscheinen die anmel-
-

dungsgemäß beanspruchten Kollagenzubereitungen hinsichtlich des Standes der Technik wie im Recherchenbericht offenbart als neu und erfinderisch.

4. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß es in Bezug auf die industrielle Anwendbarkeit in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitliche Regelung gibt. Die Gewährbarkeit der Ansprüche kann dabei von ihrer Formulierung abhängen.

So wären Ansprüche 13-15 nach dem EPÜ nicht gewährbar, weil sie als auf eine Behandlungsmethode gerichtet aufgefaßt werden können (Art. 84, 52(4) & 52(1) EPÜ; EPA-Prüfungsrichtlinien C-IV, 4.2).

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

1. Es ist nicht klar, was im Anspruch 7 mit den "unterschiedlichen Ausführungsformen" (wovon ?) gemeint ist.
2. Anspruch 12 ist nicht klar, weil die Wirkstofffreisetzung wohl kaum durch biologischen Abbau der Kollagenzubereitung steuerbar ist. Gemeint ist wahrscheinlich: "... durch die biologische Abbaubarkeit der Kollagenzubereitung..".

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/42, 9/00, 9/22, 9/26, 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/28964 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 1995 (02.11.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01428 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. April 1995 (15.04.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 14 755.4 27. April 1994 (27.04.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROREGER, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 16, D-56566 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: COLLAGEN PREPARATION FOR THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: KOLLAGENZUBEREITUNG ZUR GESTEUERTEN ABGABE VON WIRKSTOFFEN (57) Abstract A collagen preparation for the controlled release of active substances is characterised in that it has mixtures of acid-soluble collagens with differing molecular weight distributions. (57) Zusammenfassung Eine Kollagenzubereitung zur gesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen ist dadurch gekennzeichnet, daß sie Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen aufweist.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Kollagenzubereitung zur gesteuerten Abgabe von Wirkstoffen

Zur Herstellung von Darreichungsformen für pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe werden eine Reihe von Polymeren eingesetzt, die der jeweiligen Darreichungsform in Abhängigkeit vom Anwendungsort die gewünschten Eigenschaften verleihen sollen. Wundbehandlungsmittel und implantierbare Materialien sollten an die Oberfläche des jeweiligen Applikationsorts angepaßt werden und Körperzellen wie z.B. Keratinocyten, Fibroblasten oder Endothelzellen in ihrer Funktion und Aktivität nicht behindern. Das Spektrum verwendbarer Polymere beschränkt sich in diesen Fällen daher auf solche, die bei Kontakt mit Bindegewebe eine ausgezeichnete Verträglichkeit aufweisen und vorzugsweise biologisch abbaubar sind.

Unter den dabei in Betracht kommenden Polymeren nimmt Kollagen, das Hauptprotein des Bindegewebes, seit geraumer Zeit eine Sonderstellung ein aufgrund der biologischen Verträglichkeit und der Abbaubarkeit daraus hergestellter Darreichungsformen. Zum überwiegenden Teil werden solche Kollagenpräparationen ohne weitere Zusätze als Wundabdeckungen eingesetzt. Es hat allerdings auch nicht an Versuchen gefehlt, Kollagenmatrices der unterschiedlichsten Formen mit biologisch aktiven Substanzen zu beladen und die Freisetzung solcher Substanzen, die in der Regel der Auflösung und/oder dem enzymatischen Abbau der Kollagen-Trägermatrix folgt, durch Art, Struktur und Zusammensetzung der Matrix zu beeinflussen.

Zur Herstellung von Kollagenmatrices, wie sie z.B. in US 5 024 841, US 4 789 663, US 4 774 091, US 4 563 350, US 5 246 457 oder EP 429 438 beschrieben sind, werden in der Regel Lösungen von telopeptidfreiem, säurelöslichem Kollagen

- 2 -

eingesetzt, aus denen mittels Dialyse, pH-Wert-Verschiebungen oder anderen Verfahren rekonstituierte Fibrillen gewonnen werden, die dann mittels unterschiedlicher Verfahren vorzugsweise zu porösen Matrices verarbeitet werden. Diese Zubereitungen können zwar eine ausgezeichnete Biokompatibilität aufweisen, da sie aus reinem Kollagen bestehen, haben aber den Nachteil, daß sie, bedingt durch die Verwendung löslichen Kollagens, nur in begrenztem Umfang eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung ermöglichen.

Eine solche Freisetzungsverzögerung kann durch Herabsetzung der Löslichkeit der Kollagenmatrix durch Einsatz von Vernetzungs- oder Bindemitteln, wie z.B. in US 4 409 332, DE 2 843 963, WO 93/00890 oder WO 85/04413 beschrieben, durch Einsatz von Verlackungsmitteln, wie in DE 38 41 397 beschrieben, oder durch Kombination von wasserlöslichem Kollagen mit anderen Polymeren, vorzugsweise natürlichen anionischen Polymeren oder deren Derivaten, erreicht werden. In jedem der vorbeschriebenen Fälle müssen allerdings, bedingt durch die zusätzlichen Komponenten, auch zusätzliche toxikologische Risiken in Kauf genommen werden, die insbesondere bei Verwendung der bekannten Vernetzungsmittel für Kollagen nicht zu unterschätzen sind.

Eine andere Möglichkeit zur Verzögerung der Wirkstofffreisetzung wird in EP 518 697 beschrieben. Dabei werden aus wasserlöslichem und/oder wasserunlöslichem Kollagen Lamine hergestellt, die aus einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Reservoirschichten und einer die Wirkstoffabgabe verzögernd n Schicht bestehen. Solche Lamine könnten im Vergleich zu den vorgenannten Zubereitungen zwar eine Verzögerung der Freisetzung unter Minimierung der toxikologischen Risiken ermöglichen, sie haben aber den Nachteil, daß sie extrem aufwendig in der Herstellung sind und daß ein Aneinanderhaften der Schicht n nur mit "feuchten" Filmen erreicht werden

- 3 -

kann. Trockene Filme, wie sie für zersetzungsanfällige Wirkstoffe unbedingt notwendig sind, können z.B. nicht zu derartigen Laminaten zusammengefügt werden.

Eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung ist allerdings auch nicht in jedem Fall erwünscht. EP 224 453 beschreibt daher eine Kollagenmatrix, die zum überwiegenden Teil aus wasserunlöslichem, retikuliertem Kollagen besteht und zusätzlich wasserlösliches, nicht retikulierte Kollagen enthält. In kosmetischen Zubereitungen, z.B. Gesichtsmasken, fungiert dieses lösliche Kollagen als aktive Substanz, die nach der Applikation durch die natürliche Hautfeuchtigkeit oder durch extreme Befeuchtung der Zubereitung herausgelöst wird und auf der Haut zur Wirkung gelangt. Für pharmazeutische Zwecke können in die Zubereitung Wirkstoffe eingearbeitet werden, die dann nach der Applikation zusammen mit dem löslichen Kollagen sehr schnell aus der Kollagenmatrix herausgelöst und freigesetzt werden. Eine derartige Kollagenzubereitung kann dann nützlich sein, wenn eine schnelle Freisetzung erwünscht und sinnvoll ist.

Mechanismen zur Verzögerung oder Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung aus Kollagenzubereitungen sind also in vielfältiger Weise beschrieben. Allerdings bietet jede dieser Kollagenzubereitungen nach dem Stand der Technik aufgrund der fest vorgegebenen Zusammensetzung nur eine Möglichkeit der Freisetzungsbeeinflussung und damit ein vorgegebenes Freisetzungsprofil, das jeweils auf eine spezifische Problemlösung, z.B. einen bestimmten Wirkstoff oder eine bestimmte Wirkstoffgruppe, ein bestimmtes Therapieprinzip oder eine bestimmte Erkrankung, zugeschnitten ist. Mit keiner der Kollagenzubereitungen nach dem Stand der Technik kann eine gezielte und dabei vielfältige Steuerung der Wirkstofffreisetzung erreicht werden, d.h. eine variable und individuelle Anpassung der Freisetzungskinetik von Wirkstoff-

- 4 -

fen an jeweils unterschiedliche Problemstellungen, wobei Faktoren wie unterschiedliche Wirkstoffeigenschaften sowie Unterschiede in Wirkungseintritt und Wirkungsdauer jeweils adäquat berücksichtigt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Kollagenzubereitung zu finden, die nicht nur für einen bestimmten Wirkstoff, eine bestimmte Wirkstoffkombination oder ein bestimmtes Freisetzungsprofil geeignet ist, sondern in einem breiten Rahmen bei unterschiedlichsten Verwendungen eine sichere und an der jeweiligen Problemstellung orientierte Steuerung der Wirkstofffreisetzung ermöglicht.

Überraschenderweise wurde die Lösung der Aufgabe in einer Kollagenzubereitung zur gesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen gefunden, die Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen aufweist.

Eine Ausgestaltung sieht vor, daß die Kollagenzubereitung unterschiedliche Wirkstoffe enthält. Sie kann weiterhin Hilfsstoffe wie Viskositätsregulierungsmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Weichmacher, Penetrationsbeschleuniger, Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel, pH-Regulatoren, Antioxidantien, Wirkstoffstabilisatoren, Öle, Fette, Wachse, Emulsionstabilisatoren, Duftstoffe, Farbstoffe und/oder inerte Füllstoffe enthalten.

Eine bevorzugte Ausgestaltung sieht vor, daß das unlösliche Kollagen telopeptid-freies, natives, unvernetztes Typ-1-Kollagen ist. Es kann sich dabei um ein unlösliches Kollagen handeln, welches ein durch alkalischen Aufschluß aus Kalbshaut gewonnenes Produkt ist.

Weiterhin kann die Kollagenzubereitung in Ausführungsformen von Pulvern, Pudern, Mikropartikeln, Fasern, Flocken, Schäumen, Schwämmen, Nadeln, Stäbchen, Tabletten, Gelen, Cremes, einschichtigen Filmen oder Laminaten vorliegen.

- 5 -

Vorteilhaft kann die Kollagenzubereitung zur Erzielung der gewünschten Freisetzungskinetik Kombinationen unterschiedlicher Arzneiformen umfassen.

Bevorzugt ist die Kollagenzubereitung bioadhäsiv.

Ein Verfahren zur Herstellung der Kollagenzubereitung kann Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, Beschichten oder Gießen mit anschließender Trocknung, Phasenseparations- und Koazervationsverfahren, Komprimierung oder Abfüllung in Behältnisse umfassen.

Nach dem Verfahren kann weiterhin die Wirkstoffabgabe durch das Mischungsverhältnis von säureunlöslichen Kollagenen mit unterschiedlichen Molekulargewichtverteilungen beeinflusst und/oder gesteuert werden. Weiterhin ist nach dem Verfahren die Wirkstoffabgabe durch Auflösung oder Quellung oder Erosion der Kollagenzubereitung steuerbar. Eine weitere Steuermöglichkeit der Wirkstofffreisetzung ist durch biologischen Abbau der Kollagenzubereitung möglich.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung besteht in der gesteuerten Abgabe von Wirkstoff an Wunden. Die Verwendung kann aber auch auf die gesteuerte Abgabe von Wirkstoff an intakte Haut gerichtet sein. Und schließlich kann die Verwendung der Kollagenzubereitung zum Implantieren oder Injizieren von Wirkstoff in einen lebenden Organismus dienen.

Kollagenzubereitungen zur Wirkstoffabgabe nach dem Stand der Technik werden in der Regel aus säurelöslichem Kollagen hergestellt, das heißt Kollagen, das in verdünnten Säuren bei pH 2 klar gelöst ist. Dieses säurelösliche Kollagen kann mit unterschiedlichsten Verfahren aus einer Reihe von Geweben tierischen und pflanzlichen Ursprungs isoliert werden.

- 6 -

Demgegenüber handelt es sich bei dem erfindungsgemäß verwendeten Kollagen um säureunlösliches Kollagen, das, wenn es in wäßriger Dispersion vorliegt, auch durch Zugabe von konzentrierter Essigsäure nicht in Lösung zu bringen ist. Dieses unlösliche Kollagen ist vorzugsweise natives Kollagen, das zum überwiegenden Teil als Typ I Kollagen und zu einem geringeren Teil als Typ III Kollagen vorliegt. Die Bezeichnung natives Kollagen bezieht sich auf ein Kollagenmolekül, das eine unveränderte tripelhelikale Tertiärstruktur aufweist.

Das erfindungsgemäß verwendete unlösliche Kollagen kann in Abwandlung von Verfahren, wie sie z.B. in DE-OS 3034273, US 4 021 522 oder DE-OS 27 16 602 beschrieben sind, durch alkalischen Aufschluß aus Biomaterial verschiedenen Ursprungs erhalten werden. Vorzugsweise dient als Ausgangsmaterial 6 Monate alte Kalbshaut. Dadurch wird, im Gegensatz zu den üblicherweise verwendeten Geweben und Körperteilen von Rindern, Schweinen oder Pferden, sichergestellt, daß ein Ausgangsmaterial von definierter, gleichbleibender Qualität zur Verfügung steht, was wiederum die zuverlässige Reproduzierbarkeit der im folgenden beschriebenen und im Beispiel 1 detailliert dargestellten Verfahrensschritte gewährleistet. Die Kalbshaut wird zunächst mechanisch enthaart und entfettet. Danach werden lösliche Kollagene und nichtkollagene lösliche Bestandteile des Bindegewebes extrahiert und verworfen. Im nächsten Schritt wird das Bindegewebe zunächst mit einer wäßrigen Lösung eines Alkalihydroxids, vorzugsweise Natriumhydroxid, und eines Alkalisulfats, vorzugsweise Natriumsulfat, und anschließend mit einer wäßrigen Alkalisulfat-Lösung behandelt zum Verseifen und Herauslösen der Hautfette sowie zur gesteuerten Quellung der Kollagenfasern. Dabei werden auch die endständigen, nichthelikalen Teile der Kollagenmoleküle, die sogenannten Telopeptide, die überwiegend für die antigenen Eigenschaften xenogenen Kollagens verantwort-

- 7 -

lich sind, abgespalten. Des weiteren wird durch die Behandlung mit Alkalihydroxid/Alkalisulfat- bzw. reiner Alkalisulfat-Lösung in Abhängigkeit von der Konzentration und der Einwirkzeit der Lösungen ein definierter Teil der intermolekularen Kollagenbindungen im Faserverbund des gequollenen Bindegewebes gespalten. Die intramolekularen Bindungen des Kollagens werden nicht angegriffen, so daß die helikale Struktur des Moleküls intakt bleibt. Das so aufgeschlossene Bindegewebe wird in mehreren Stufen mit Wasser und verdünnten Säuren ausgewaschen, gereinigt und neutralisiert, anschließend mechanisch zerkleinert und in Wasser dispergiert.

Der entscheidende Schritt für die Isolierung des erfindungsgemäß verwendeten, säureunlöslichen Kollagens mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen ist die gezielte alkalische Spaltung der inter-molekularen Kollagenbindungen. Läßt man z.B. eine wäßrige Lösung von 9,75 % Natriumhydroxid und 9,2 % Natriumsulfat 48 Stunden auf das gequollene Bindegewebe einwirken, so weist nach dem Dispergieren in Wasser das unlösliche Kollagen bei HPLC-Analyse (Säulensystem Biosil TSK-400 + Biosil TSK-125; Eluent 0,5 m Ammoniumacetatpuffer pH 6.7; Detektor UV 275 nm, Empfindlichkeitsbereich 0,02 AUFS) mit Auswertung gegen Eichprotein-Chromatogramme ein mittleres Molekulargewicht von ca. 420.000 auf. Behandelt man hingegen das gequollene Bindegewebe nur 12 Stunden mit einer wäßrigen Lösung von nur 5% Natriumhydroxid und 9,2% Natriumsulfat, so werden deutlich weniger intermolekulare Bindungen gespalten, und die nach dem Dispergieren in Wasser erhaltenen unlöslichen Molekülaggregate zeigen bei der Analyse ein mittleres Molekulargewicht von ca. 2.500.000. Diese Unterschiede wirken sich zunächst auf das Fließverhalten und damit auf die Verarbeitbarkeit der Dispersionen unlöslichen Kollagens aus. Während eine Dispersion mit 5 % niedermolekularem, unlöslichem Kollagen eine zwar zähe, aber noch freifließende

- 8 -

Masse ist, liegt die Fließgrenze einer Dispersion höhermolekularen, unlöslichen Kollagens bei ca. 2,5 %.

Die variablen Faktoren des Aufschlußverfahrens, durch deren Variation jeweils unterschiedliche Molekulargewichtsverteilungen erreicht werden können, sind also Konzentration und Einwirkzeit von Natriumhydroxid. Je höher die Konzentration an Natriumhydroxid und/oder je länger die Einwirkzeit von Natriumhydroxid, desto geringer ist das mittlere Molekulargewicht des isolierten, säureunlöslichen Kollagens, und umgekehrt. Um den Zusammenhang zwischen erzielbarem Molekulargewicht und den genannten Aufschlußbedingungen z.B. in Form einer Kurve darstellen zu können, müßte einer der Einflußfaktoren, also Konzentration oder Einwirkzeit, konstant gehalten werden, während der andere verändert wird. Dies ist zwar grundsätzlich möglich, unter produktions- und betriebstechnischen Gesichtspunkten aber wenig sinnvoll, da z.B. eine freie Variation der Einwirkzeit allein in der Regel nicht möglich ist. Durch sehr lange Einwirkzeiten bei entsprechend niedriger Natriumhydroxid-Konzentration z.B. würden Maschinenlaufzeiten verlängert und Personaleinsatz erhöht, was unter dem Gesichtspunkt der Betriebskosten nicht akzeptabel ist. Andererseits führen sehr kurze Einwirkzeiten, bedingt durch die dadurch notwendige höhere Natriumhydroxid-Konzentration, zu einem erhöhten Verschleiß an Produktionsanlagen, wie z.B. Leitungs- und Filtersystemen, was ebenfalls wegen der damit verbundenen Betriebskostensteigerung nicht umzusetzen ist. Notwendige Natriumhydroxid-Einwirkzeit und -Konzentration müssen daher für jede Problemstellung individuell empirisch so ermittelt werden, daß sie sowohl in Hinsicht auf die Anforderungen an die Arzneiform und insbesondere an die Wirkstofffreisetzungskinetik als auch unter Wirtschaftlichkeitsaspekten ein Optimum darstellen.

- 9 -

Die Unterschiede in der Molekulargewichtsverteilung unlöslichen Kollagens haben einen deutlichen Einfluß auf die Eigenschaften daraus durch Trocknung hergestellter Kollagenzubereitungen. In Beispiel 2 ist dargestellt, daß durch Gefrier-trocknung hergestellte Schäume aus unlöslichem Kollagen unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis sehr unterschiedliche Zerfallseigenschaften zeigen. Während Schäume aus 100 % niedermolekularem, unlöslichem Kollagen in künstlichem Wundsekret von pH 6,4 bereits nach 45 Minuten vollständig zerfallen sind, sind unter gleichen Bedingungen Schäume aus 100 % höhermolekularem, unlöslichem Kollagen auch nach 10 Tagen noch nicht zerfallen.

Das Beispiel zeigt, daß die Verwendung von hochmolekularen Kollagenaggregaten einen deutlich stabilisierenden Einfluß auf den Schaum hat, was in deutlich verlangsamter Sekretaufnahme und Quellung und in einem sehr stark verzögerten Zerfall zum Ausdruck kommt. Die Formstabilisierung durch den Erhalt eines hohen natürlichen Vernetzungsgrads des Kollagens hat vor allem aus toxikologischer Sicht den entscheidenden Vorteil, daß zusätzliche Manipulationen zur Verfestigung der Struktur, wie z.B. Gerbung und Vernetzung, überflüssig werden. Das Produkt erfährt seine Formstabilisierung nur dadurch, daß die ursprüngliche Quartärstruktur des Kollagens, wie sie in der Haut vorliegt, weitgehend erhalten bleibt.

Die Kollagenschäume, die jeweils nur aus einem einzigen Grundtyp unlöslichen Kollagens hergestellt wurden, zeigen also deutliche Unterschiede, z.B. in Bezug auf Interaktion mit Wundsekret. Allerdings können derartige Mono-Zubereitungen, wie eingangs erläutert, nur in speziellen Einzelfällen dem aus einem bestimmten Anwendungszweck resultierenden Anforderungsprofil an ein Kollagenprodukt gerecht werden. Demgegenüber bietet die vorliegende Erfindung auf zweierlei

- 10 -

Weise die Möglichkeit, die Eigenschaften einer Kollagenzubereitung auf gegebene Produkt-Anforderungsprofile jeweils genau zuzuschneiden. Zum einen kann die Molekulargewichtsverteilung des unlöslichen Kollagens durch gezielte Steuerung der Spaltung intermolekularer Bindungen in sehr breitem Rahmen stufenlos variiert werden. Zum anderen können durch Abmischung dieser Variationen unlöslichen Kollagens mit jeweils unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen die erforderlichen Produkteigenschaften eingestellt werden. Dies wird z.B. deutlich bei Fortführung des bereits genannten Beispiels 2 anhand des Zerfalls gefriergetrockneter Schäume, bei denen vor der Trocknung unlösliches Kollagen mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 420.000 und unlösliches Kollagen mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 2.500.000 in jeweils unterschiedlichen Verhältnissen gemischt wurden. Die Zerfallszeiten zeigen bei unterschiedlichen pH-Werten immer eine stufenweise Abnahme bei stufenweiser Erhöhung des prozentualen Anteils unlöslichen Kollagens mit niedrigerem mittleren Molekulargewicht.

Der exakten Einstellung der Produkteigenschaften an ein therapieoptimales Anforderungsprofil kommt vor allem in der Therapie mit pharmazeutischen Wirkstoffen Bedeutung zu.

Da die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung vorzugsweise auf der Haut, auf externen und internen Wunden sowie in internen Körpergeweben und -höhlen nach Implantation oder Injektion Anwendung findet, sind die für die Beladung der Kollagenzubereitung in Betracht kommenden Wirkstoffe vorzugsweise Wirkstoffe zur dermalen und transdermalen Applikation, Wirkstoffe zur Wundbehandlung und Förderung der Wundheilung sowie Wirkstoffe, wie sie üblicherweise mittels Zubereitungen zur Implantation oder Injektion verabreicht werden.

- 11 -

Zur dermalen Behandlung lokaler Hauterkrankungen werden Lokalanästhetika, Lokalantibiotika, Antiseptika, Antimykotika, Antihistaminika und juckreizstillende Arzneistoffe, Keratolytika und ätzende Arzneistoffe, Virustatika, Antiskabiesmittel, Steroide, sowie verschiedene Substanzen zur Behandlung von Akne, Psoriasis oder Lichtdermatosen verwendet. Zu den Wirkstoffen, die intradermal appliziert werden, gehören z.B. steroidale und nichtsteroidale Antirheumatika, durchblutungsfördernde Substanzen oder Vasoprotektoren und -konstriktoren zur Behandlung von Gefäßerkrankungen. Zu den transdermal applizierbaren Wirkstoffen gehören z.B. Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquillantien, Hypnotika, Psychostimulantien, Analgetika, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel, Ganglienblocker, Sympathomimetika, Alpha-Sympatholytika, Beta-Sympatholytika, Antisymphotonika, Antidiabetika, Koronarthapeutika, Antihypertonika, Antiasthmatika oder Diuretika. Ebenfalls auf der Haut kann die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung auch Anwendung finden in kosmetischen Präparaten, z.B. in Form von Schaummasken oder Filmen zur Behandlung von z.B. gealterter Haut, Falten oder unreiner Haut, zur Körperpflege, zur Haarentfernung, zur Verminderung der Schweißabsonderung oder zum Lichtschutz.

Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Kollagenzubereitungen auf externen und internen Wunden zur Anwendung kommen, sind vorzugsweise blutstillende Wirkstoffe, unter denen Kollagen selbst eine besondere Rolle spielt, wundreinigende Wirkstoffe wie z.B. Enzyme, Antiseptika, Desinfizientia und Antibiotika sowie wundheilungsfördernde Wirkstoffe, durch die die Granulation angeregt, die Gefäßneubildung induziert oder die Epithelisierung gefördert wird. Unter den wundheilungsfördernden Wirkstoffen gewinnen biologisch aktive Peptide und Proteine, die bereits in sehr geringer Konzentration hohe Aktivitäten entfalten, und zum großen Teil mittels rekombinanter Technologien hergestellt werden, zunehmend an Bedeu-

- 12 -

tung. Zu diesen Substanzen, für die die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung ein besonders geeignetes Träger- und Abgabesystem darstellt, gehören sog. Wachstumsfaktoren wie Platelet derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF), Platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF), acidic Fibroblast growth factor (aFGF), basic Fibroblast growth factor (bFGF), Transforming growth factor α (TGF α), Transforming growth factor β (TGF β), Keratinocyte growth factor (KGF), Insulin-like growth factors 1 und 2 (IGF1, IGF2) sowie Tumor necrosis factor (TNF).

Zu den Wirkstoffen, die mittels der erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung parenteral verabreicht werden, gehören z.B. Antibiotika, Antiseptika, Anästhetika, Analgetika unterschiedlicher Stärke, Cytostatika, Hormone, Steroide, Cytokine wie z.B. Interleukine, Interferone und koloniestimulierende Faktoren, Hormone releasing und release inhibiting Faktoren, Prostaglandine, Enzyme sowie Wachstumsfaktoren, insbesondere osteoinduktiv wirksame Knochenwachstumsfaktoren.

Eine der größten Herausforderungen für die Entwicklung von wirkstoffhaltigen Zubereitungen ist es, Formulierungen zu finden, die den Wirkstoff so freisetzen, daß ein Wirk- und damit Therapieoptimum erreicht wird. Viele Wirkstoffe, insbesondere die genannten biologisch aktiven Peptide und Proteine, haben im Körper nur eine kurze Halbwertszeit und müssen daher oft mehrmals täglich verabreicht werden.

Daher kommt Wirkstoffträgern, die die Wirkstoffe verzögert oder gar kontrolliert freisetzen, zunehmende Bedeutung zu. Kollagenzubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung bieten die Möglichkeit, mit relativ wenigen Formulierungsgrundbausteinen Trägersysteme zu entwickeln, die sehr flexibel in den Anwendungs- und Gestaltungsmöglichkeiten sind und die sehr genau auf die erforderliche Problemlösung ausgerichtet werden können.

- 13 -

können. Die Mechanismen, die der Freisetzungskinetik von Wirkstoff ihre Charakteristik verleihen, können durch Abmischung unlöslichen Kollagens unterschiedlicher Molekulargewichte und Formgebung der Kollagenzubereitung gezielt gesteuert werden. Durch diese Faktoren werden neben Struktur und Dichte des polymeren Kollagengerüsts auch Anzahl und Verteilung hydrophiler, hydrophober und ionischer Bindungsstellen entlang des Polymergerüsts beeinflusst. Da Wirkstoff nicht nur in Hohlräume einer erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung eingeschlossen, sondern auch an die Oberfläche des Kollagengerüsts adsorbiert werden kann, wird die Bindungsstärke zwischen Kollagen und Wirkstoff und somit auch dessen Freisetzungsverhalten maßgeblich durch ionische Beziehungen sowie hydrophile und hydrophobe Wechselwirkungen bestimmt.

Bei der dermalen, intradermalen und transdermalen Applikation von Wirkstoff mit einer erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung haben neben Struktur, Dichte und Bindungsaktivität der Kollagenzubereitung auch die Löslichkeit von Wirkstoff in der Zubereitung, Beladungs- und Sättigungsgrad sowie Diffusionsgeschwindigkeit von Wirkstoff innerhalb der Zubereitung Einfluß auf das Freisetzungsverhalten.

Bei Kollagenzubereitungen zur Abgabe von Wirkstoff an externe oder interne Wunden sowie bei Kollagenzubereitungen zur Implantation oder Injektion kommt ein weiterer Faktor hinzu.

Da in den genannten Anwendungsfällen die erfindungsgemäßen Kollagenzubereitungen mit Körperflüssigkeit in Berührung kommen, können, wie in dem bereits erwähnten Beispiel 2 gezeigt, Geschwindigkeit und Umfang der Flüssigkeitsaufnahme durch die Kollagenzubereitung und somit Quellvermögen und Zerfallseigenschaften der Kollagenzubereitung als Freisetzungssteuerungsmöglichkeiten genutzt werden. Neben dem Zerfall der Kollagenzubereitung als steuerndem Mechanismus

- 14 -

kommen bezüglich der Freisetzungssteuerung bei Kontakt mit Körperflüssigkeit vor allem das Herauslösen von Wirkstoff aus der Kollagenzubereitung durch Körperflüssigkeit sowie die flüssigkeitsvermittelte Diffusion von Wirkstoff aus dem Kern der Kollagenzubereitung an deren Grenzfläche in Betracht. Darüber hinaus wird die Freisetzung beeinflusst durch biologischen Abbau der Kollagenzubereitung mittels Hydrolyse und enzymatischer Einwirkung bei Kontakt mit Körperflüssigkeit. Anhand von Beispiel 2 ist bereits die große Bandbreite der Wechselwirkung zwischen Flüssigkeit und Zubereitungen aus Abmischungen unlöslichen Kollagens unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen dargestellt worden. Wie sich diese Wechselwirkungen im Zusammenwirken mit einem oder mehreren der genannten Einflußfaktoren auf die Freisetzungskinetik von Wirkstoff auswirkt, ist anschaulich in den Beispielen 3 und 4 dargestellt. Es wird deutlich, daß das Mischungsverhältnis unlöslichen Kollagens unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen signifikant die Wirkstofffreisetzungskinetik bestimmt. Dadurch ist es möglich, bei gegebenem Wirkstoff und vorgegebener Soll-Freisetzung pro Zeit die Kollagenzubereitung gezielt an die geforderten Vorgaben anzupassen, um so nach Applikation eine therapieoptimale Wirkstoffdosierung über den vorgesehenen Anwendungszeitraum zu erzielen. Soll bei der in den Beispielen 3 und 4 gewählten Arzneiform, hergestellt aus den in Beispiel 1 beschriebenen Zubereitungen unlöslichen Kollagens mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen, Wirkstoff in einem Anwendungszeitraum von 24 bis 48 Stunden abgegeben werden, so sollte das Mischungsverhältnis von niedermolekularem und hochmolekularem unlöslichem Kollagen nicht kleiner als 3 zu 1 sein. Soll andererseits eine gleichmäßig hinhaltende Wirkstofffreisetzung aus einer vergleichbaren Arzneiform in einem Anwendungszeitraum von 7 bis 14 Tagen erfolgen, so sollte das Mischungsverhältnis von niedermolekularem und hochmolekularem unlöslichem Kollagen nicht größer als 1 zu 3 sein.

- 15 -

In den Beispielen wurden bewußt nur reine Kollagenzubereitungen plus Wirkstoff untersucht, um die Steuerungsmöglichkeiten von Zubereitungen aus Abmischungen unlöslichen Kollagens unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen frei von Einflüssen sonstiger Hilfsstoffe zu belegen. In der Praxis wird man allerdings ohne zusätzliche wasserlösliche oder wasserdispergierbare Additive kaum auskommen können, da neben den Ansprüchen an die Wirkstofffreisetzung in der Regel, vom Anwendungszweck her kommend, auch Ansprüche an Handhabungseigenschaften und Stabilität einer Wirkstoff-Kollagen-Zubereitung gestellt werden.

Solche Hilfsstoffe können zusätzliche Polymere, die z.B. als Viskositätsregulierungsmittel bei Verwendung flüssiger Zubereitungen oder als Bindemittel bei festen Formen dienen, wie z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Galaktomannanderivate, Dextrane, pflanzliche Polysaccharide wie Alginat, Pektine, Carrageenan oder Xanthan, Chitosan, Proteine, Glykoproteine, Proteoglykane, Glucosaminoglykane, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisate, Polyethylenglykol, Polyacrylate und Polymethacrylate, Polylactide und Polyglycolide sowie Polyaminosäuren sein.

Als weitere Hilfsstoffe kann die Kollagenzubereitung umfassen

- Feuchthaltemittel wie beispielsweise Glycerin, Sorbitol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol
- Weichmacher wie beispielsweise Citronensäureester, Weinsäureester oder Glycerinester
- Penetrationsbeschleuniger wie beispielsweise Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkaliseifen, fettsaure Salze von mehrwertigen Metallen, Betaine, Aminoxide, Fettsäureester, Mono-, Di- oder Triglyceride, lang-

- 16 -

kettige Alkohole, Sulfoxide, Nicotinsäureester, Salicylsäure, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon oder Harnstoff.

- Konservierungsmittel wie beispielsweise p-Cl-m-Kresol, Phenylethylalkohol, Phenoxyethylalkohol, Chlorbutanol, 4-Hydroxybenzoesäuremethylester, 4-Hydroxybenzoesäurepropylester, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidindiacetat oder -digluconat, Ethanol oder Propylenglykol enthalten.
- Desinfektionsmittel wie bspw. Halogene wie Polyvidon-Jod, Halogenverbindungen wie Natriumhypochlorit oder Tosylchlorid-Natrium, Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid oder Kaliumpermanganat, Arylquecksilberverbindungen wie Phenylmercuriborat oder Merbromin, Alkylquecksilberverbindungen wie Thiomersal, Organozinnverbindungen wie Tri-n-butyl-zinnbenzoat, Silberweißverbindungen wie Silberweißacetyltannat, Alkohole wie Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, Phenole wie Thymol, o-Phenylphenol, 2-Benzyl-4-Chlorphenol, Hexachlorophen oder Hexylresorcin oder organische Stickstoffverbindungen wie 8-Hydroxychinolin, Chlorquinaldol, Clioquinol, Ethacridin, Hexetidin, Chlorhexidin oder Ambazon.
- pH-Regulatoren wie beispielsweise Glycinpuffer, Citratpuffer, Boratpuffer, Phosphatpuffer oder Citronensäure-Phosphat-Puffer.
- Antioxidantien wie bspw. Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Tocopherolacetat, Propylgallat, Butylhydroxylanisol oder Butylhydroxytoluol.

- 17 -

- Wirkstoffstabilisatoren wie Mannitol, Glucose, Lactose, Fructose, Saccharose
- Emulgierbare Hilfsstoffe wie Öle, Fette und Wachse
- Duftstoffe, Farbstoffe, Reinigungsmittel, Körperpflege-mittel
- Emulsionsstabilisatoren wie z.B. nichtionogene Emul-gatoren amphotere Emulgatoren, kationaktive Emulgato-ren und anionaktive Emulgatoren
- Füllstoffe wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Alu-miniumoxid, Zinkoxid, Titandioxid, Talkum, Silicium-dioxid, Magnesiumsilikat, Magnesium-Aluminiumsilikat, Kaolin, hydrophobe Stärke, Calciumstearat oder Calci-umphosphat.

Hilfsstoffe können z.B. vor dem Arzneiformungsprozeß in Dispersionen unlöslichen Kollagens gelöst, dispergiert oder emulgiert werden. Sie können aber auch nach Abschluß eines der unten dargestellten Primärformungsprozesse der Abmischun-gen unlöslichen Kollagens erst in späteren Stufen der Arznei-formung in der für die jeweiligen Formungsprozesse üblichen und bekannten Art und Weise eingebracht werden.

Die Ausführungsformen, in denen Abmischungen unlöslichen Kollagens unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen zur gesteuerten Abgabe von Wirkstoffen zur Anwendung gelangen können, sind ausgesprochen vielfältig und können daher nicht umfassend dargestellt werden.

Diese Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Kollagenzube-reitung können nach unterschiedlichen, dem Fachmann geläufigen Methoden aus Mischungen von Dispersionen unlöslichen Kollagens mit jeweils unterschiedlichen Molekulargewichtsver-

- 18 -

teilungen hergestellt werden durch z.B. Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, Beschichtung oder Gießen mit anschließender Trocknung, Phasenseparations- und Koazervationsverfahren für Partikel oder emulgierte Tröpfchen, Trocknung und Komprimierung sowie einfache Abfüllung in Behälter wie z.B. Tuben und resultieren in z.B. Pulvern, Pudern, Mikropartikeln, Fasern, Flocken, Schäumen, Schwämmen, Nadeln, Stäbchen, Tabletten, Gelen, Cremes, einschichtigen Filmen oder Laminaten. Bevorzugte Ausführungsformen sind sprühgetrocknete Mikropartikel, gefriergetrocknete Schäume und durch Beschichtung hergestellte, gelartige Filme.

Das Einbringen von Wirkstoff in die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung kann so erfolgen, daß Wirkstoff in der fertigen Mischung von Dispersionen unlöslichen Kollagens mit unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung vor dem Zubereitungsformungsprozeß gelöst oder dispergiert wird. Soll mehr als ein Wirkstoff eingearbeitet werden, können diese auch vor dem Mischvorgang in den einzelnen Fraktionen unlöslichen Kollagens getrennt voneinander gelöst oder dispergiert werden. Wirkstoff kann aber auch nach erfolgtem Zubereitungsformungsprozeß durch Coating-, Sprüh-, Imprägnierungs-, Tauch- oder andere Adsorptionsverfahren auf bzw. in die Zubereitung gebracht werden.

Die möglichen Ausführungsformen, die entsprechenden Herstellverfahren und die Methoden zum Eintrag von Wirkstoff können aber auch miteinander kombiniert werden zur Erzielung bestimmter Eigenschaften.

So kann die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung z.B. eine in Körperflüssigkeit lösliche oder zumindest quellbare Hülle unlöslichen Kollagens mit niedrigem mittleren Molekulargewicht in Schwamm- oder Filmform und eine darin dispergierte mikropartikuläre Zubereitung unlöslichen Kollagens mit hohem

- 19 -

mittleren Molekulargewicht umfassen. Bei Einarbeitung nur eines Wirkstoffs dient die äußere Schwamm- oder Filmphase der schnellen Freisetzung von Wirkstoff zur schnellen Erreichung der mindest notwendigen Wirkstoffkonzentration, gefolgt von einer langsameren, gleichmäßigeren Freisetzung von Wirkstoff aus der inneren partikulären Phase zur Aufrechterhaltung der notwendigen Wirkstoffkonzentration über den Applikationszeitraum. Derartige Freisetzungsprofile können auch mit anderen Zubereitungsformen wie z.B. Fasern in Hydrogelen, schwammartigen Öl-in-Wasser-Emulsionen, Komprimatmischungen für implantierbare Tabletten, mehrschichtigen Filmen, Kombinationen von Filmen und Schäumen u.s.w. erreicht werden.

Derartige mehrphasige Zubereitungen können auch verwendet werden, wenn die Freisetzung unterschiedlicher Wirkstoffe zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Freisetzungsraten erwünscht ist oder wenn einer oder mehrere Wirkstoffe phasisch, das heißt mit freisetzungsfreien Intervallen freigesetzt werden sollen.

Dabei kann z.B. Wirkstoff A in einer leichtlöslichen, schnell freisetzenden äußeren Phase enthalten sein, während Wirkstoff B in einer schwer löslichen, retardiert und kontrolliert hinhaltend freisetzenden inneren Phase enthalten ist. Wird ein phasisches Freisetzungsprofil für nur einen Wirkstoff gewünscht, so können äußere und innere Phase z.B. mit gleicher Kinetik Wirkstoff freisetzen. Die innere Phase würde in diesem Fall allerdings mit einer wirkstofffreien Schicht unlöslichen Kollagens ummantelt, die nach Auflösung der äußeren Phase oder deren Erschöpfung an Wirkstoff selbst erst quellen oder sich auflösen muß, damit die Wirkstofffreisetzung aus der inneren Phase erfolgen kann. Durch diese Anordnung kann ein Intervall erhalten werden, in dem kein Wirkstoff freigesetzt wird.

- 20 -

Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung zur dermalen, interdermalen oder transdermalen Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen oder kosmetischen Aktivsubstanzen werden flächige Ausführungsformen wie Filme, Membranen oder dünne Schwämme bevorzugt. Diese flächigen Ausführungsformen können aus Laminaten bestehen, die z.B. auch wirkstofffreie Sperrschichten, durchlässige Trennschichten, Steuermembranen und Klebschichten umfassen. In oder zwischen die einzelnen Schichten können wiederum Substrukturen wie z.B. Plättchen, Pulver, Mikropartikel oder Öltröpfchen eingebracht sein, um die für einen oder mehrere Wirkstoffe geeignete Freisetzungskinetik zu erreichen. Vorzugsweise werden derartige ein- oder mehrschichtige Kollagenzubereitungen für die genannten Anwendungen z.B. zum Schutz vor Austrocknung oder dem Einwachsen von Keimen nach bekannten Verfahren mit einer Rückschicht und auf der gegenüberliegenden Seite mit einer ablösbaren Schutzschicht versehen, wobei Rückschicht und Schutzschicht aus den dem Fachmann geläufigen Materialien bestehen können, wie sie z.B. bei der Formulierung von Pflastern oder Klebebändern verwendet werden.

In einer bevorzugten Ausführung der erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung für die Anwendung auf externen Wunden sowie im Körperinnern ist die Zubereitungsform porös, z.B. schaum- oder schwammartig. Die Größe der Poren und die Struktur der Zubereitung ist so ausgelegt, daß das Einwandern von Zellen wie z.B. Fibroblasten oder Osteoblasten in die Zubereitung möglich ist und den Zellen dabei eine strukturelle Orientierung gegeben wird, die insbesondere auf den dem natürlichen Bindegewebe ähnlichen Ordnungsgrad des Kollagens in der erfindungsgemäßen Zubereitung zurückzuführen ist. Das Einwachsen der Zellen kann z.B. notwendig sein für den Abbau der Zubereitung oder zur Abgabe bzw. Ablagerung von Substanzen, die z.B. für Gewebsneubildung benötigt werden oder für die

- 21 -

Vaskularisation eines Gewebes, das an die Stelle der erfindungsgemäßen Kollagenzubereitung treten soll.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform für die Anwendung auf Wunden oder im Körperinnern wird die erfindungsgemäße Kollagenzubereitung durch Beimischung von Hilfsstoffen wie z.B. Carboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Traganth, Natriumalginat oder Hydroxypropylcellulose so eingestellt, daß sie bioadhäsiv ist, d.h. daß sie durch Grenzflächenkräfte für eine bestimmte Zeit am Oberflächengewebe des Applikationsorts haftet, um so die Verweilzeit am Applikations- bzw. Resorptionsort zu erhöhen.

Beispiele

1. Gewinnung von unlöslichem Kollagen aus Kalbshaut

1.1	Behandlung mit Ca(OH)_2 1 % in H_2O	100 h
	Behandlung mit NH_4Cl 3 % in H_2O	1 h
	Behandlung mit NaOH 5% + Na_2SO_4 9,2 % in H_2O	12 h
	Behandlung mit Na_2SO_4 1 molar in H_2O	0,5 h
	Behandlung mit HCl 1 % in H_2O	1,5 h
	Behandlung mit H_2O_2 0,5 % in H_2O	6 h

Nach mechanischem Zerkleinern und Dispergieren in H_2O (pH 6,0) weist das unlösliche Kollagen ein mittleres Molekulargewicht von ca. 2.500.000 auf. Die Kollagenkonzentration beträgt 0,75%

1.2 Wie a), Unterschied:

Behandlung mit Ca(OH)_2 1% in H_2O	72h
Behandlung mit NaOH 9,75 % + Na_2SO_4 9,2 % in H_2O	48h

Nach mechanischem Zerkleinern und Dispergieren in H_2O (pH 6,0) weist das unlösliche Kollagen ein mitt-

- 22 -

leres Molekulargewicht von ca. 420.000 auf. Die Kollagenkonzentration beträgt 0,75 %.

2. Herstellung von wirkstofffreien Lyophilisaten aus Mischungen der Dispersionen nach 1.1 und 1.2 und Bestimmung der Zerfallszeit in Puffergemischen mit unterschiedlichen pH-Werten.

Folgende Abmischungen der Dispersionen nach 1.1 und 1.2 wurden hergestellt:

Dispersion 1.1	Dispersion 1.2
A 100 %	0 %
B 75 %	25 %
C 50 %	50 %
D 25 %	75 %
E 0 %	100 %

Je 24 g der Abmischungen A bis E wurden in Tiefziehteile mit den Abmessungen 6 x 4 x 1,5 cm gefüllt, schockgefroren und innerhalb von 60 Min. auf eine Temperatur von - 50 °C gebracht. Anschließend wurden die Mischungen gefriergetrocknet.

Bei den resultierenden Schwämmen (Abmessungen 6 x 4 x 0,8 cm) wurde unter leichtem Rühren die Verfallszeit in jeweils 100 ml der folgenden Puffergemische bestimmt:

pH 3: Puffergemisch Citronensäure/Natriumchlorid/Natronlauge mit Fungizidzusatz

pH 5: Essigsäure (0,1 molar) Natrium-Acetat (0,2 molar)

pH 6,4: künstliches Wundsekret (ohne Albumin)

pH 7,5: Kaliumhydrogenphosphat/NaOH (0,1 molar/0,1 molar)

- 23 -

Ergebnisse:

Mischung	pH der Pufferlösung			
	3	5	6,4	7,5
A	2 h 15 min	> 10 d	> 10 d	> 10 d
B	1 h 10 min	3 d	3 d	2 d
C	1 h	24 h	24 h	6 h
D	20 min	4 h 10 min	4 h 30 min	1 h 45 min
E	2 min	35 min	45 min	15 min

3. Herstellung von Lyophilisaten mit p-Hydroxybenzoesäurepropylester und Bestimmung der Freisetzung

In die Abmischungen A bis E gemäß Beispiel 2 wurde jeweils 0,275 % (bezogen auf die Dispersion) p-Hydroxybenzoesäurepropylester gelöst. Je 10 g der Abmischungen wurden in Tiefziehteile gemäß Beispiel 2 gefüllt, schockgefroren, innerhalb von 60 min auf -50 °C gekühlt und anschließend gefriergetrocknet.

Von den resultierenden Lyophilisaten (Schwammgewichte ca. 135 mg, theor. PHB-Ester-Gehalt 27,5 mg) wurden jeweils ca. 30 mg (theor. PHB-Ester-Gehalt 6,1 mg) in eine paddle-Apparatur gegeben und in 500 ml 0,05 N Natronlauge bei 37 °C mit 45 U/min gerührt. Nach 4 Stunden wurden jeweils 10 ml des Freisetzungsmediums entnommen. Der Wirkstoffgehalt wurde gegen Standard bei 294 nm mit 1 cm Schichtdicke UV-photometrisch bestimmt.

Ergebnisse:

Mischung	A	B	C	D	E
freigesetzter Wirkstoff (mg)	2,1	2,7	3,4	3,8	*

- 24 -

*konnte nicht bestimmt
werden, da Lyophilisat
vollständig zerfallen

4. Herstellung von Lyophilisaten mit Lidocainhydrochlorid und Bestimmung der Freisetzung

In die Abmischungen A bis E gemäß Beispiel 2 wurden jeweils 0,042 % (bezogen auf die Dispersion) Lidocainhydrochlorid gelöst. Je 24 g der Abmischungen wurden in Tiefziehteile gemäß Beispiel 2 gefüllt, schockgefroren, innerhalb von 60 min auf -50 °C gekühlt und anschließend gefriergetrocknet.

Die resultierenden Lyophilisate (Schwammgewichte ca. 250 mg, theor. Gehalt Lidocainhydrochlorid 10 mg) wurden jeweils in eine paddle-Apparatur gegeben und mit einem Netz am Boden des Gefäßes fixiert. Es wurden 350 ml Wasser mit einer Temperatur von 37 °C in die Apparatur gegeben und mit 45 U/min gerührt. Nach 24 Stunden wurden Proben des Freisetzungsmediums entnommen. Der Wirkstoffgehalt wurde bei 262,5 nm mit 1 cm Schichtdicke UV-photometrisch mit Auswertung anhand Eichkurve bestimmt.

Ergebnisse:

Mischung freigesetzter Wirkstoff

A	1,2 mg
B	5,1 mg
C	7,4 mg
D	8,8 mg
E	10,0 mg

A N S P R Ü C H E

1. Kollagenzubereitung zur gesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mischungen säureunlöslicher Kollagene mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen aufweist.
2. Kollagenzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kollagenzubereitung unterschiedliche Wirkstoffe enthält.
3. Kollagenzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie Hilfsstoffe wie Viskositätsregulierungsmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Weichmacher, Penetrationsbeschleuniger, Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel, pH-Regulatoren, Antioxidantien, Wirkstoffstabilisatoren, Öle, Fette, Wachse Emulsionsstabilisatoren, Duftstoffe, Farbstoffe und/oder inerte Füllstoffe enthält.
4. Kollagenzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das unlösliche Kollagen telopeptidfreies, natives, unvernetztes Typ-1-Kollagen ist.
5. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß das unlösliche Kollagen ein durch alkalischen Aufschluß aus Kalbshaut gewonnenes Produkt ist.
6. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausführungsformen der Kollagenzubereitung Pulver, Puder, Mikropartikel, Fasern, Flocken, Schäume,

- 26 -

Schwämme, Nadeln, Stäbchen, Tabletten, Gele, Cremes, einschichtige Filme oder Lamine sind.

7. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kollagenzubereitung zur Erzielung einer gewünschten Wirkstofffreisetzungskinetik Kombinationen unterschiedlicher Ausführungsformen umfaßt.
8. Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bioadhäsiv ist.
9. Verfahren zur Herstellung der Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Sprühtrocknung, Gefrier-trocknung, Beschichten oder Gießen mit anschließender Trocknung, Phasenseparations- und Koazervationsver-fahren, Komprimierung oder Abfüllung in Behältnisse hergestellt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffabgabe durch das Mischungsverhältnis von säureunlöslichen Kollagenen mit unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilungen beeinflußt und gesteuert wird.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-net, daß die Wirkstoffabgabe durch Auflösung oder Quellung und Erosion der Kollagenzubereitung steuerbar ist.
12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeich-net, daß die Wirkstofffreisetzung durch biologischen Abbau der Kollagenzubereitung steuerbar ist.

- 27 -

13. Verwendung der Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7 zur gesteuerten Abgabe von Wirkstoff an Wunden.
14. Verwendung der Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8 zur gesteuerten Abgabe von Wirkstoff an intakte Haut.
15. Verwendung der Kollagenzubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, zum Implantieren oder Injizieren von Wirkstoff in einen lebenden Organismus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶: A 61 K 47/42, A 61 K 9/00, A 61 K 9/22, A 61 K 9/26, A 61 K 9/70
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶: A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE, A, 2 719 770 (NIPPI, INC.) 08 December 1977, (08.12.77), claims 1,2,5,8,12; page 8, last paragraph - page 10, paragraph 1; page 12, paragraph 2; examples 2-5.	1, 4-6, 9-11, 14, 15
Y	..	2,3,7, 8,12, 13, 15
Y	US, A, 5 024 841 (CHU G.H. et al.) 18 June 1991 (18.06.91), abstract; claims 1-5; column 4, lines 38-59; column 5, lines 13-55 (cited in the application)	2,3,7, 8,12, 13, 15
X	DE, A, 3 429 038 (MERCK PATENT GMBH) 20 February 1986 (20.02.86), abstract; examples 1-3; claims 1,2,10,20; page 8.	1,3, 4,6, 9-13
X	US, A, 4 619 913 (LUCK E. E. et al.) 28 October 1986	1, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 1995 (16.06.95)

Date of mailing of the international search report

17 Juillet 1995 (17.07.95)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01428

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(28.10.86), claims 1,5; column 3, lines 19-39. --	
X	EP, A, 0 518 697 (AMGEN INC.) 16 December 1992 (16.12.92) claims 1,2,4,14,19,22,23,42,45; example 1; fig. 2,3; page 5, lines 14-17; abstract (cited in the application). --	1-3, 6,7, 9-14
X	DE, A, 2 843 963 (MERCK PATENT GMBH) 24 April 1980 (24.04.80) claims 1,2,4,9; page 8, lines 5-33; page 11, line 6 - page 12, line 26; line 16, lines 4-30; examples 1-4, 7 (cited in the application) --	1-3, 6,9, 13,15
X	EP, A, 0 224 453 (MORGANTI P.) 03 June 1987, (03.06.87), claims 1,2,3,5; column 4, lines 40-62; column 1, lines 19-51; column 3, line 40 - column 4, line 7, (cited in the application). --	1-3, 6,9, 11,13, 14
X	EP, A, 0 567 234 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 27 October 1993 (27.10.93), abstract; claims 1-11; page 5, lines 5-53 --	1-3, 6,9, 11-14
X	US, A, 5 206 028 (LI S. -T.) 27 April 1993 (27.04.93), abstract; claims 1-4,25; examples I-II; column 5, line 59 - column 7, line 26; column 8, lines 41-44 --	1,2, 4,6,8, 9,12, 13,15
X	AT, B, E 71 305 (SEPTODONT) 12 October 1992 (12.10.92), claims 1,2,6; example 1; page 13, lines 4-18. --	1,6,9, 12,13
A	US, A, 4 774 091 (YAMAHIRA Y. et al.) 27 September 1988 (27.09.88), abstract; claims 1-5; column 2, lines 29-47; column 3, line 18 - column 4, line 20 (cited in the application). -----	1-4, 6,7,9, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01428

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although Claims 13-15 are directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the preparation.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ionalles Aktenzeichen
PCT/EP 95/01428

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A 61 K 47/42, A 61 K 9/00, A 61 K 9/22, A 61 K 9/26,
A 61 K 9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK 6

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A 61 K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE, A, 2 719 770 (NIPPI, INC.) 08 Dezember 1977, (08.12.77), Ansprüche 1,2,5,8,12; Seite 8, letzter Absatz - Seite 10, Absatz 1; Seite 12, Absatz 2; Beispiele 2-5.	1, 4-6, 9-11, 14,15
Y	Ansprüche 1,5,8,12.	2,3,7, 8,12, 13,15
Y	US, A, 5 024 841 (CHU G.H. et al.) 18 Juni 1991 (18.06.91), Zusammenfassung; Ansprüche 1-5; Spalte 4, Zeilen 38-59; Spalte 5, Zeilen 13-55 (in der Beschreibung	2,3,7, 8,12, 13,15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16 Juni 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.07.95.

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

MAZZUCCO e.h.

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	genannt).	
X	<p>--</p> <p>DE, A, 3 429 038 (MERCK PATENT GMBH) 20 Februar 1986 (20.02.86), Zusammenfassung; Beispiele 1-3; Ansprüche 1, 2,10,20; Seite 8.</p>	1,3, 4,6, 9-13
X	<p>--</p> <p>US, A, 4 619 913 (LUCK E.E. et al.) 28 Oktober 1986 (28.10.86), Ansprüche 1,5; Spalte 3, Zeilen 19-39.</p>	1,15
X	<p>--</p> <p>EP, A, 0 518 697 (AMGEN INC.) 16 Dezember 1992 (16.12.92), Ansprüche 1,2,4,14,19,22,23, 42,45; Beispiel 1; Fig. 2,3; Seite 5, Zeilen 14-17; Zusammenfassung (in der Beschreibung genannt).</p>	1-3, 6,7, 9-14
X	<p>--</p> <p>DE, A, 2 843 963 (MERCK PATENT GMBH) 24 April 1980 (24.04.80), Ansprüche 1,2,4,9; Seite 8, Zeilen 5-33; Seite 11, Zeile 6 - Seite 12, Zeile 26; Seite 16, Zeilen 4-30; Beispiele 1-4,7 (in der Beschreibung genannt).</p>	1-3, 6,9, 13,15
X	<p>--</p> <p>EP, A, 0 224 453 (MORGANTI P.) 03 Juni 1987, (03.06.87), Ansprüche 1,2,3,5; Spalte 4, Zeilen 40-62; Spalte 1, Zeilen 19-51; Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 7. (in der Beschreibung genannt).</p>	1-3, 6,9, 11,13, 14
X	<p>--</p> <p>EP, A, 0 567 234 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 27 Oktober 1993 (27.10.93), Zusammenfassung; Ansprüche 1-11; Seite 5, Zeilen 5-53.</p> <p>--</p>	1-3, 6,9, 11-14

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US, A, 5 206 028 (LI S.-T.) 27 April 1993 (27.04.93), Zusammenfassung; Ansprüche 1-4, 25; Beispiele I-II; Spalte 5, Zeile 59 - Spalte 7, Zeile 26; Spalte 8, Zeilen 41-44. --	1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 15
X	AT, B, E 71 305 (SEPTODONT) 12 Oktober 1992, (12.10.92), Ansprüche 1, 2, 6; Beispiel 1; Seite 13, Zeilen 4-18. --	1, 6, 9, 12, 13
A	US, A, 4 774 091 (YAMAHIRA Y. et al.) 27 September 1988 (27.09.88), Zusammenfassung; Ansprüche 1-5; Spalte 2, Zeilen 29-47; Spalte 3, Zeile 18 - Spalte 4, Zeile 20 (in der Beschreibung genannt). ----	1-4, 6, 7, 9, 12-15

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 13-15
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 13-15 ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers betreffen bzw. umfassen, wurde die Recherche auf Basis der dargelegten Effekte der Zubereitung durchgeführt.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG

ANNEX

ANNEXE

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/EP 95/01428 SAE 108778

In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der im obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentdokumente angegeben.
Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
DE A1 2719770	08-12-77	DE B2 2719770 DE C3 2719770 US A1 4592244 FR A1 2337491 FR B1 2337491 GB A 1555600 JP A2 5214332 JP B4 5900768 US A 7705812 US B 4255922 US C 4255922	29-05-80 19-02-81 01-06-79 21-07-78 11-12-81 21-11-79 29-11-77 30-03-84 21-11-77 18-10-82 27-01-83
US A 5024841	18-06-91	AU A1 3964678 AU B2 6233163 EP A1 4238541 EP A4 4238541 JP T2 4500095 WO A1 9000060 US A 4950483 US A 5110604 US A 5219576	23-01-90 07-05-92 29-03-91 06-05-92 20-03-92 11-01-90 21-08-90 05-05-92 15-06-93
DE A1 3429038	20-02-86	AU A1 4579278 DE A5 4579278 DK A0 4579278 DK A2 4579278 EP A1 1709793 EP A5 459633 EP A5 459633 EP A1 8600889 FI A0 8600889 FI A0 8600889 JP A2 6104741 PT A 8009233 PT B 8009233 ZA A 8505970 ON A 8510595	13-02-86 21-05-86 05-08-85 08-02-86 12-02-86 16-07-86 14-08-86 16-13-86 06-08-86 08-02-86 31-12-85 07-05-86 01-09-85 05-06-87 26-04-86 25-02-87
US A 4619913	28-10-86	AT E 55258 AU A1 4312278 AU B2 4312278 CA A1 1248024 CO C 3579068 EP A1 1672263 EP B1 1672263 JP A2 6105613 JP B4 6023112 US E 333375	15-08-90 05-12-85 25-08-85 03-01-89 13-09-90 08-01-86 08-08-90 20-03-86 30-03-94 09-10-90
EP A2 518697	16-12-92	AU A1 2192679 AU B2 654574 CA AA 2089487 EP A3 518697 JP T2 6500080 WO A1 9223304 US A 5418222	12-01-93 10-11-94 15-12-92 23-06-93 27-01-94 23-12-92 23-05-95
DE A1 2843963	24-04-80	AT A 6550779 AT B 371724 AU A1 5105677 AU B2 5105677 BE A1 8792834 CA A1 1142242 CH A 6428845 CS F 3221526 CS C 1465448 DE C 2843963 DE A1 4848331 DE A5 4848331 FR A1 8104886 FR B 2433847	15-12-82 25-07-83 17-04-80 05-04-84 08-04-80 08-03-80 15-05-84 29-04-83 18-02-81 16-12-81 16-12-81 01-04-81 09-05-80

				BU	B	19000119	3-01-83
				BU	AO	55083397	11-01-83
				BU	A1	55083397	00-07-83
				BU	AO	79000493	08-10-79
				BU	A	11648322	19-04-87
				BU	A2	55005342	18-04-80
				BU	A	79007450	11-04-80
				BU	A	79008435	10-04-80
				BU	CO	43401133	02-07-84
				BU	CO	43401133	11-10-84
				BU	A	42911013	22-09-81
				BU	A	4347234	31-08-82
				BU	A	7905356	24-09-80
EP A2	224453			IT	AO	8548825	26-11-85
				IT	A	1181737	30-09-87
EP A1	567234	27-10-93		BR	A	9301314	28-09-93
				BR	A	9301314	28-09-93
				CA	AA	20092245	26-09-94
				CA	AA	20092245	26-09-94
				EP	A1	562286	29-09-94
				GB	AO	9206666	06-05-92
US A	5206028	27-04-93		keine	- none -	rien	
US A	4774091	27-09-88		AU	A1	55983786	16-10-86
				AU	B2	55087443	17-08-88
				UP	A2	61220673	22-10-88
				UP	B4	6057656	00-08-94
				ZN	A	2157200	20-04-88
				CU	A	55003134	04-08-91
				CU	A	55003134	11-01-95
				CU	CO	44044933	26-09-91
				CU	CO	14003333	00-08-88
				CU	A	11134933	20-10-88
				CU	B1	11134933	21-11-88
				CU	A	60133000	10-07-88
				CU	A	60022277	03-11-88
				CU	A	60012262	00-07-88
				CU	B4	60071188	00-10-88
				CU	CO	44044933	20-08-94
				CU	CO	44044933	11-09-94
				CU	A	14003333	24-04-88
				CU	A	14003333	00-10-88
				CU	A	14003333	00-10-88
				CU	B1	14003333	15-09-91
				CU	B1	14003333	10-01-94
				CU	A2	60097918	01-05-88
				CU	B4	30720046	15-11-91
				CU	A	48551134	08-08-93
				CU	A	50081156	14-01-93
				CU	A2	60084213	13-05-88
				CU	A2	62230733	20-01-97
				CU	B4	70236688	22-04-93
				CU	A2	60112714	19-06-88
				CU	B4	50123320	17-03-90
				CU	A2	60089418	20-05-88
EP A1	304374	22-02-89		AT	E	71305	15-01-92
				DE	CO	3867569	20-02-92
				DE	B1	304374	08-01-92
				FR	T3	2038775	01-08-94
				FR	A1	2619506	24-02-89
				FR	B1	2619506	24-08-90